

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ЖАНІН®
(JEANINE)®

Склад:

діючі речовини: етинілестрадіол, дієногест;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить етинілестрадіолу 30 мкг та дієногесту 2 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, магнію стеарат, сахароза, сироп глюкозний, кальцію карбонат, повідон K25, макрогол 35000, віск карнаубський, титану діоксид (E171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування.

Код АТС G03A A14.

Клінічні характеристики.

Показання.

Контрацепція (запобігання вагітності).

Лікування вугрів звичайних середнього ступеня тяжкості у жінок, які застосовують пероральну контрацепцію для запобігання небажаної вагітності.

Протипоказання.

Препарат Жанін® не слід застосовувати за наявності хоча б одного зі станів або захворювань, перелічених нижче. Якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування препарату, його прийом слід негайно припинити.

- Венозні або артеріальні тромботичні/тромбоемболічні явища (наприклад тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії, інфаркт міокарда) або цереброваскулярний розлад нині або в анамнезі.
- Наявність нині або в анамнезі продромальних симптомів тромбозу (наприклад транзиторне порушення мозкового кровообігу, стенокардія).
- Наявність тяжких або множинних факторів ризику розвитку венозного або артеріального тромбозу.
- Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі.
- Цукровий діабет з ураженням судин.
- Тяжке захворювання печінки, поки показники функції печінки не повернулися в межі норми.
- Наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних).
- Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад статевих органів або молочних залоз), що є залежними від статевих гормонів.
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Відома чи підозрювана вагітність.
- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози.

При правильному застосуванні комбінованих оральних контрацептивів (КОК) ступінь невдач становить приблизно 1 % на рік. При пропуску прийому таблеток або їх неправильному застосуванні ступінь невдач може зростати.

Таблетки слід приймати щоденно згідно з порядком, зазначеним на блістері, приблизно в один і той самий час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат приймають по 1 таблетці/добу протягом 21-го дня поспіль. Приймання таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати після закінчення 7-денної перерви у прийманні препарату.

Початок застосування препарату Жанін®

- Гормональні контрацептиви у попередній період (минулий місяць) не застосовувались

Приймання таблеток слід розпочинати у перший день природного циклу (тобто в перший день менструальної кровотечі). Можна почати приймання також з 2-5- го дня, проте в цьому випадку необхідно використовувати додатковий метод контрацепції (наприклад бар'єрний) протягом перших 7 днів приймання препарату.

- Перехід з іншого КОК, вагінального кільця або трансдермального пластиру

Бажано розпочати приймання таблеток препарату Жанін® наступного дня після приймання останньої гормонівмісної таблетки попереднього КОК, але не пізніше наступного дня після перерви у прийманні таблеток або після приймання таблеток плацебо попереднього КОК. У випадку застосування контрацептивного вагінального кільця або трансдермального пластиру слід розпочати приймати препарат Жанін® у день видалення засобу, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих препаратів

- Перехід з методу, що базується на застосуванні лише прогестогену ("міні-пілі", ін'єкції, імпланти) або внутрішньоматкової системи з прогестогеном

Можна розпочати приймання препарату Жанін® у будь-який день після припинення приймання "міні-пілі" (у випадку імпланту або внутрішньоматкової системи – в день їх видалення, у випадку ін'єкції - замість наступної ін'єкції). Однак у всіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів приймання препарату.

- Після абортів у першому триместрі вагітності

Можна починати прийом препарату Жанін® одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

- Після пологів або абортів у другому триместрі

У випадку годування груддю див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю». Рекомендується розпочинати приймання препарату Жанін® з 21-28-го дня після пологів або абортів у другому триместрі вагітності. При пізнішому початку приймання таблеток рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів приймання таблеток. Проте, якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування препарату слід виключити можливу вагітність або дочекатися настання першої менструації.

Що робити у випадку пропуску приймання таблетки

Якщо запізнення в прийманні таблетки **не перевищує 12 годин**, протизаплідна дія препарату не знижується. Пропущену таблетку треба прийняти одразу, як тільки це з'ясувалося. Наступну таблетку з цієї упаковки необхідно приймати у звичний час.

Якщо запізнення з прийманням забутої таблетки **перевищує 12 годин**, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі можна керуватися двома основними правилами:

1. Перерва у прийманні таблеток ніколи не може становити більше ніж 7 днів.
2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним прийманням таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

§1 -й тиждень

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. У разі, якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше таблеток пропущено, і чим ближче перерва у прийманні препарату, тим більший ризик вагітності.

§2-й тиждень

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. За умови правильного приймання таблеток протягом 7 днів перед пропуском немає необхідності застосування додаткових протизаплідних засобів. В іншому разі або при пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом 7 днів.

§3-й тиждень

Ризик зниження надійності зростає при наближенні перерви у прийманні таблеток. Однак при дотриманні схеми приймання таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з нижченаведених варіантів, то не виникне необхідності у застосуванні додаткових контрацептивних засобів за умови правильного приймання таблеток протягом 7 днів до пропуску. В іншому випадку, рекомендується дотримуватися першого з нижченаведених варіантів і використовувати додаткові застережні методи протягом наступних 7 днів.

1. Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, навіть, якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви між упаковками. Малоімовірно, що у жінки почнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення приймання таблеток з другої упаковки, хоча під час приймання таблеток може спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.
2. Можна також припинити приймання таблеток з поточної упаковки. В такому разі перерва у прийманні препарату повинна становити до 7 днів, включаючи дні пропуску таблеток; приймання таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо після пропуску в прийманні таблеток відсутня очікувана менструація протягом першої нормальної перерви в прийманні препарату, то ймовірна вагітність. Слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж почати застосування таблеток з нової упаковки.

Рекомендації у випадку розладів з боку шлунково-кишкового тракту

У випадку тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту можливе неповне всмоктування препарату; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції. Якщо блювання почалось упродовж 3-4 годин після приймання таблетки Жанін®, ця ситуація схожа на пропуск приймання препарату, тому слід дотримуватись інструкцій як у випадку пропуску таблеток.

Як змінити час настання менструації або як затримати менструацію

Щоб затримати менструацію, слід продовжувати приймати таблетки препарату Жанін® із нової упаковки і не робити перерви у прийманні препарату. Якщо є бажання термін приймання можна продовжити аж до закінчення таблеток із другої упаковки. При цьому можуть спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Зазвичай приймання препарату Жанін® відновлюють після 7-денної перерви у прийманні таблеток.

Щоб змістити час настання менструації на інший день тижня, рекомендується скоротити перерву в прийманні таблеток на стільки днів, на скільки бажано. Слід зазначити, що чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність менструальноподібної кровотечі та проривна кровотеча або кровомазання протягом приймання таблеток з другої упаковки (як і у випадку затримки настання менструації).

Пацієнти похилого віку

Препарат Жанін не показаний після настання менопаузи.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Препарат Жанін протипоказаний у жінок із захворюваннями печінки тяжкого ступеня.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Препарат Жанін спеціально не вивчався у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Наявні дані не свідчать про необхідність зміни способу застосування у цієї групи пацієнтів.

Побічні реакції.

Побічні реакції препарату, які спостерігалися при застосуванні за показаннями «контрацепція» та лікування вугрів звичайних середнього ступеня тяжкості у жінок, які обрали пероральну контрацепцію для запобігання небажаної вагітності».

Частота побічних реакцій, про які повідомлялося у ході клінічних досліджень препарату Жанін® (N=4942) у жінок, які приймали препарат для запобігання вагітності та для лікування легких форм вугрів звичайних, підсумована у таблиці нижче. У кожній колонці побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості. Частота визначається як часті (від $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) і поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Інші побічні реакції, які спостерігалися тільки у постмаркетингових дослідженнях і частота яких не може бути оцінена, зазначені у колонці «Частота невідома».

Органи та системи	Часті ($\geq 1/100$)	Нечасті ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$)	Поодинокі ($< 1/1000$)	Частота невідома
Інфекційні процеси та інвазії		Вагініт/вульвовагініт, вагінальний кандидоз або інші грибкові вульвовагінальні інфекції	Сальпінгоофорит, інфекції, сечовивідних шляхів, цистит, мастит, цервіцит, грибкові інфекції, кандидоз, герпес ротової порожнини, грип, бронхіт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні захворювання.	

Доброякісні, злоякісні і новоутворення нез'ясованої природи (включно з кістами і поліпами) Захворювання системи крові та лімфатичної системи			Лейоміома матки, ліпома молочної залози Анемія	
Захворювання імунної системи			Гіперчутливість	
Ендокринні порушення			Вірильний синдром	
Метаболічні порушення та порушення харчування		Підвищення апетиту	Анорексія	
Психічні розлади		Пригнічений настрій	Депресія, ментальні розлади. безсоння, розлади сну, агресія.	Зміна настрою, підвищення лібідо, зниження лібідо.
Неврологічні порушення	Головний біль	Запаморочення, мігрень	ішемічний інсульт, порушення мозкового кровообігу, дистонія.	
Порушення з боку органів зору			Сухість слизової оболонки ока, подразнення очей. осцилопсія. порушення зору.	Непереносимість контактних лінз.
Порушення з боку органів слуху			Раптова втрата слуху, дзвін у вухах, вертиго, порушення слуху.	
Кардіальні порушення			Кардіоваскулярні порушення, тахікардія (включаючи збільшення частоти серцевих скорочень).	

Судинні порушення		Гіпертензія, гіпотензія.	Тромбоз/емболія легеневої артерії, тромбофлебіт, діастолічна гіпертензія, циркуляторні ортостатичні порушення, припливи, варикоз, порушення з боку вен, болючість вен. Астма, гіпервентиляція.	
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння				
Шлунково-кишкові розлади		Біль у черевній порожнині (включно біль у верхній та нижній частині живота, дискомфорт у черевній порожнині, здуття), нудота, блювання, діарея.	Гастрит, ентерит, диспепсія.	
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини		Акне, алопеція, висип (включно макулярний висип), свербіж (включно генералізований свербіж).	Дерматит алергічний, дерматит атопічний / нейродерміт, екзема, псоріаз, гіпергідроз, хлоазма, пігментація / гіперпігментація, себорея, лупа, гірсутизм, захворювання шкіри, шкірні реакції, целюліт («апельсинова кірка»), павукоподібний невус.	Кропив'янка, вузлувата еритема, мультиформна еритема.

Порушення кістково-м'язової системи і сполучних тканин Захворювання репродуктивної системи та молочних залоз	Болючість молочних залоз (відчуття дискомфорту та напруженості)	Аномальні кровотечі (в тому числі менорагія, гіпоменорея, олігоменорея, аменорея), міжменструальні кров'яністі виділення (в тому числі вагінальні кровотечі і метрорагії), збільшення молочних залоз (включаючи нагрудання і набухання молочних залоз), набряк молочних залоз, дисменорея, генітальні/ вагінальні виділення, кіста яєчника, тазовий біль.	Біль у спині, дискомфорт у м'язах та кістках, міаглія, біль в кінцівках. Дисплазія шийки матки, кіста придатків матки, болючість придатків матки, кіста молочної залози, фіброзно-кістозна мастопатія, диспареунія, галакторея, менструальні порушення.	Набухання молочних залоз.
Загальні розлади		Втома (в тому числі слабкість і нездужання).	Біль у грудях, периферичні набряки, грипоподібний стан, запалення, пірексія, дратівливість.	Затримка рідини.
Дані обстежень		Зміна маси тіла (у тому числі збільшення або зменшення маси тіла, флуктуація).	Підвищення рівня тригліцеридів у крові, гіперхолестеринемія.	
Вроджені, сімейні та генетичні порушення			Прояви безсимптомної полімастії	

Можуть виникати також наступні серйозні побічні реакції на тлі застосування КОК:

- венозна тромбоемболія;
- артеріальна тромбоемболія;

- цереброваскулярні порушення;
- артеріальна гіпертензія;
- гіпертригліцеридемія що може становити ризик розвитку панкреатиту;
- зміни в толерантності до глюкози або вплив на периферичну інсулінорезистентність;
- пухлини печінки (злоякісні і доброякісні);
- розлади функції печінки, зокрема ризик виникнення гепатиту;
- хлоазма;
- у жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть викликати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку;
- захворювання, зв'язок розвитку або загострення яких з прийомом КОК остаточно не з'ясований: жовтяниця або свербіж, пов'язані з холестазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак, гемолітичний уремичний синдром; хорея Сиденхама; герпес вагітних; втрата слуху внаслідок отосклерозу, хвороба Крона, виразковий коліт, рак шийки матки та інші порушення з боку крові.

Серед жінок, які приймають КОК, частота випадків діагностики раку молочної залози дуже незначно підвищена. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози є незначним на тлі рівня ризику раку молочної залози в загальній популяції. Причинний взаємозв'язок із застосуванням КОК не встановлений.

Передозування.

Не було ніяких повідомлень про серйозні несприятливі ефекти від передозування. При одночасному прийманні декількох таблеток може спостерігатися нудота, блювання або незначна піхвова кровотеча у молодих дівчат. Антидотів до препарату не існує і подальше лікування повинне бути симптоматичним.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний до застосування у період вагітності. У разі виникнення вагітності під час застосування препарату Жанін® його приймання необхідно припинити. Проте результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, які народилися від жінок, які приймали КОК до вагітності, так само як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийманні КОК у ранні терміни вагітності.

КОК можуть впливати на годування груддю, оскільки під їх впливом може зменшуватися кількість грудного молока, а також змінюватися його склад. Зважаючи на це, КОК не рекомендується приймати в період годування груддю. Діючі речовини, що входять до складу препарату, та/або їх метаболіти у невеликих кількостях можуть виділятися в грудне молоко.

Діти.

Препарат показаний для застосування за призначенням лікаря тільки після настання сталих менструацій.

Особливості застосування.

Циркуляторні порушення

На підставі результатів епідеміологічних досліджень припускається існування зв'язку між застосуванням КОК та підвищенням ризику виникнення венозних та артеріальних тромботичних і тромбоемболічних захворювань, таких як інфаркт міокарда, тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії та цереброваскулярні явища. Наведені стани виникають рідко.

Ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ) є найвищим протягом першого року застосування КОК. Такий підвищений ризик існує після початку застосування КОК або відновлення застосування (після 4-тижневого або більшого проміжку у прийманні таблеток) того самого або іншого орального контрацептиву. Дані на підставі великого проспективного дослідження свідчать, що цей підвищений ризик зберігається переважно упродовж перших 3 місяців.

Загальний ризик розвитку (ВТЕ) у жінок, які застосовують низькодозовані контрацептиви (< 50 мкг етинілестрадіолу) у 2-3 рази вищий, ніж для тих, які їх ніколи не застосовували, і залишається нижчим, ніж ризик, асоційований з вагітністю і пологами.

ВТЕ може загрожувати життю або мати летальні наслідки (у 1-2 % випадків ВТЕ).

ВТЕ, що виявляється у вигляді венозного тромбозу та/або емболії легеневої артерії, може виникнути при застосуванні будь-якого КОК.

Надзвичайно рідко повідомлялося про виникнення тромбозу в інших кровоносних судинах, наприклад артеріях і венах печінки, нирок, мезентеріальних судинах, судинах головного мозку або сітківки у жінок, які застосовують КОК.

Симптомами тромбозу глибоких вен можуть бути: набряк ноги або ділянки уздовж вени на нозі; біль або підвищена чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі, відчуття жару в ураженій нозі; почервоніння або зміна кольору шкіри на нозі.

Симптомами емболії легеневої артерії можуть бути: раптова задишка нез'ясованої етіології або прискорене дихання; раптовий кашель, можливо з кров'ю; раптовий біль у грудях, що може посилюватися при глибокому диханні; тривожний стан; запаморочення; швидке або нерегулярне серцебиття. Деякі з цих симптомів (наприклад задишка, кашель) є неспецифічними або можуть бути неправильно інтерпретовані як більш поширені або менш тяжкі явища (наприклад інфекції дихальних шляхів).

Артеріальне тромбоемболічне явище може включати цереброваскулярний розлад, оклюзію судин або інфаркт міокарда. Симптомами цереброваскулярного розладу можуть бути: раптове оніміння обличчя, руки або ноги, особливо однобічне; раптова сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння; раптове погіршення зору одного або обох очей; раптове порушення ходьби, запаморочення, втрата рівноваги або координації; раптовий, сильний або тривалий головний біль без визначеної причини; втрата свідомості або зомління із судомами або без них. Інші симптоми оклюзії судин можуть включати: раптовий біль, набряк або легке посиніння кінцівок;² гострий² живіт.

Симптомами інфаркту міокарда можуть бути: біль, дискомфорт, відчуття стиснення, тяжкість, відчуття стиснення або важкості у грудях, руці або нижче груднини; дискомфортне відчуття, що віддає у спину, щелепу, горло, руку, шлунок; відчуття переповненого шлунка, нетравлення шлунка або ядуха; посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення; надзвичайна слабкість, тривожний стан або задишка; швидке або нерегулярне серцебиття.

Артеріальні тромбоемболічні явища можуть загрожувати життю або призводити до летальних наслідків. Фактори, що підвищують ризик виникнення венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних явищ або цереброваскулярного розладу:

- вік;
- ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м²);
- ускладнений сімейний анамнез (наприклад випадки венозної або артеріальної тромбоемболії у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці). Якщо існує або є підозра на спадкову схильність, рекомендується звернутися за консультацією до лікаря перед початком застосування будь-якого КОК;
- тривала іммобілізація, радикальні хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках, значні травми. У цих випадках рекомендується припинити застосування КОК (при планових операціях що найменше за 4 тижні до її проведення) і не починати знову його прийом раніше 2 тижнів після повного відновлення рухливості;
- паління (при інтенсивному палінні ризик зростає з віком). **При застосуванні КОК варто припинити паління, особливо якщо вік перевищує 35 років**;
- дисліпопротеїнемія;
- артеріальна гіпертензія;
- мігрень;
- вади клапанів серця;
- фібриляція передсердь.

Немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозних вен і поверхневого тромбофлебиту у розвитку ВТЕ. Необхідно брати до уваги підвищення ризику розвитку тромбоемболії у післяпологовому періоді.

До інших захворювань, які можуть бути асоційовані з циркуляторними розладами, належать: цукровий діабет, системний червоний вовчак, гемолітичний уремичний синдром, хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібно-клітинна анемія.

Підвищення частоти випадків виникнення мігрені або її посилення під час застосування КОК (що може бути передвісником порушення мозкового кровообігу) може потребувати термінового припинення застосування КОК.

Біохімічні показники, що можуть бути характерними для спадкової або набутої схильності до венозних або артеріальних тромбозів, включають: резистентність до активованого протейну С (APC), гіпергомоцистемію, дефіцит антитромбіну III, дефіцит протейну С, дефіцит протейну S, антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпінові антитіла), вовчаковий антикоагулянт.

Аналізуючи співвідношення ризик/користь, рекомендується враховувати той факт, що адекватне лікування станів, про які згадувалося вище, може знижувати пов'язаний з ними ризик виникнення тромбозів, а також і те, що ризик виникнення тромбозів, асоційованих з вагітністю, вищий, ніж при використанні низькодозованих КОК (<0,05 мг етинілестрадіолу).

Пухлини

Найважливішим фактором ризику розвитку раку шийки матки є персистенція папіломавірусу. Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на додаткове підвищення ризику розвитку раку шийки матки при довготривалому застосуванні КОК, проте це твердження залишається суперечливим, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад скринінг стану шийки матки та статеву поведінку, включаючи використання бар'єрних методів контрацепції.

Метааналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику (ВР = 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок молодше 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, що приймають у даний час або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо загального ризику раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Підвищення ризику може бути обумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК, так і біологічною дією КОК або поєднанням обох факторів. Відмічено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які коли-небудь приймали КОК, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не вживав КОК.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КОК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, що в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У випадку виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або ознаки внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки при застосуванні КОК.

Інші стани

Жінки з гіпертригліцеридемією або з цим порушенням у сімейному анамнезі становлять групу ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КОК.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КОК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску є рідкісним явищем. Проте якщо тривала клінічно виражена артеріальна гіпертензія виникає під час застосування КОК, то буде слушним відмінити КОК та лікувати артеріальну гіпертензію. Якщо це доцільно, застосування КОК може бути відновлено після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань під час вагітності та при застосуванні КОК, але їх взаємозв'язок із застосуванням КОК не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом, утворення жовчних каменів, порфірія, системний червоний вовчак, гемолітико-уремичний синдром, хорея Сиденгама, герпес вагітних, втрата слуху, пов'язана з отосклерозом. У жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть викликати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинення приймання КОК, доки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень. При рецидиві холестатичної жовтяниці, що вперше виникла під час вагітності або попереднього приймання статевих гормонів, застосування КОК слід припинити.

Хоча КОК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим жінкам з діабетом, які приймають низькодозовані КОК ($< 0,05$ мг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні ретельно обстежуватися протягом застосування КОК.

Хвороба Крона та виразковий коліт можуть бути пов'язані із застосуванням КОК.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час застосування КОК.

Кожна таблетка препарату містить 27 мг лактози. За наявності рідкісних спадкових захворювань непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози рекомендується враховувати цю кількість лактози.

Медичне обстеження

Перед початком або відновленням приймання препарату Жанін[®] рекомендується збір повного медичного анамнезу та повне медичне обстеження. При застосуванні КОК слід проходити періодичні обстеження.

Проведення таких періодичних обстежень є важливим, оскільки стани, зазначені в розділі “Протипоказання” (наприклад транзиторна ішемічна атака, тощо), або фактори ризику (наприклад у сімейному анамнезі венозний або артеріальний тромбоз) можуть вперше виникнути вже під час застосування КОК.

Частота і характер цих обстежень повинні ґрунтуватися на існуючих нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки, проте загалом включають вимірювання артеріального тиску, обстеження молочних залоз, органів черевної порожнини та таза, включаючи цитологічне дослідження шийки матки.

Жанін[®], як і інші комбіновані пероральні контрацептиви, не захищає від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІД) чи будь-яким іншим захворюванням, що передається статевим шляхом.

Зниження ефективності

Ефективність комбінованих пероральних контрацептивів може знижуватись у випадку пропуску приймання таблетки, розладів шлунково-кишкового тракту або застосування інших лікарських засобів.

Контроль циклу

При прийманні пероральних контрацептивів можуть спостерігатися міжменструальні кров'яністі виділення (кровомазання або проривні кровотечі), особливо протягом перших кількох місяців. Зважаючи на це, оцінку нерегулярних піхвових кров'янистих виділень можливо проводити лише після періоду адаптації організму до препарату (зазвичай після 3 циклів приймання таблеток).

Якщо нерегулярні кров'яністі виділення зберігаються після періоду адаптації або з'являються після періоду регулярних кровотеч, повинні розглянутися негормональні причини кровотеч та відповідні діагностичні заходи, включаючи обстеження з метою виключення наявності пухлин та вагітності. До діагностичних заходів можна включити кюретаж.

У деяких жінок може не настати менструальноподібна кровотеча під час перерви в прийомі препарату. У випадку приймання КОК відповідно до вказівок вагітність мало ймовірна. Проте, якщо прийом контрацептиву відбувався нерегулярно, або якщо менструальноподібні кровотечі відсутні протягом двох циклів перед продовженням застосування КОК, необхідно виключити вагітність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Досліджень з приводу впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами не проводилося. Ефекти КОК на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами не відзначалися.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія пероральних контрацептивів та інших лікарських засобів (індукторів ферментів, деяких антибіотиків) може призводити до проривної кровотечі та/або втрати ефективності контрацептиву. При лікуванні будь-яким із цих препаратів слід тимчасово застосовувати бар'єрний метод додатково до приймання КОК або обрати інший метод контрацепції. При лікуванні препаратами, що індукують мікосомальні ферменти, бар'єрний метод слід застосовувати протягом всього терміну лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його застосування.

При лікуванні антибіотиком (за винятком рифампіцину і гризеофульвіну) бар'єрний метод слід використовувати ще протягом 7 днів після його відміни. У разі, якщо бар'єрний метод все ще застосовується, а таблетки в поточній упаковці вже закінчилися, слід почати застосовувати таблетки з наступної упаковки без перерви в прийомі препарату.

Може збільшуватися кліренс статевих гормонів при взаємодії з лікарськими засобами, які індукують мікосомальні ферменти (наприклад з фенітоїном, барбітуратами, примідоном, карбамазепіном, рифампіцином і, можливо, також окскарбазепіном, топіраматом, фельбаматом, гризеофульвіном та лікарськими засобами, що містять звиробій).

Також інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад ритонавір) і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (наприклад невірапін) та їх комбінації потенційно можуть впливати на метаболізм у печінці.

Результати деяких клінічних досліджень дають можливість припустити, що ентерогепатична циркуляція естрогенів може знижуватися при прийманні певних антибіотиків, що можуть знижувати концентрацію етинілестрадіолу (наприклад антибіотиків пеніцилінового і тетрациклінового ряду).

Дієногест метаболізується за участю цитохрому P450(CYP) 3A4. Відомо, що інгібітори цитохрому P450 (CYP) 3A4, наприклад протигрибкові засоби азольної групи (наприклад кетоконазол), циметидин, верапаміл, макроліди (наприклад еритроміцин), дилтіазем, антидепресанти та грейпфрутовий сік можуть підвищувати рівень дієногесту у плазмі.

Оральні контрацептиви можуть вплинути на метаболізм інших лікарських засобів. Відповідно, концентрація в плазмі та тканинах може збільшуватися (наприклад циклоспорин) або зменшуватися (наприклад ламотриджин). Однак на підставі даних *in vitro* інгібування ферментів системи цитохрому P450 дієногестом в терапевтичній дозі є мало ймовірним.

Лабораторні аналізи

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати певних лабораторних аналізів, в тому числі на біохімічні параметри функції печінки, щитоподібної залози, наднирникових залоз та нирок, концентрацію в плазмі білків-(носіїв), таких як глобулін, що зв'язує кортикостероїди і фракції ліпідів /ліпопротеїнів, параметри вуглеводного обміну, а також параметри коагуляції і фібринолізу. Зазвичай, такі зміни перебувають у межах норми.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Контрацептивна дія КОК базується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є супресія овуляції і зміна цервікальної секреції. Окрім запобігання вагітності, КОК мають ще низку позитивних властивостей, які можуть бути застосовані при виборі методу контрацепції. Менструальний цикл стає регулярнішим, менструація зазвичай менш болючою, зменшується крововтрата. Останнє сприяє зниженню частоти залізодефіцитної анемії.

Прогестагенний компонент препарату Жанін – дієногест - є сильним прогестагеном та вважається єдиним похідним норестерону з антиандрогенними властивостями. Наявність антиандрогенного ефекту була доведена в клінічних дослідженнях за участю обмеженої кількості пацієнтів, із запальною формою вугрів звичайних. Дієногест позитивно впливає на ліпідний профіль, при цьому підвищується вміст ліпопротеїнів високої щільності.

Існують докази зниження ризику раку ендометрія і раку яєчників. Крім того, було доведено, що при застосуванні високодозованих КОК (50 мкг етинілестрадіолу) знижується ризик виникнення кіст яєчників, запальних захворювань органів таза, доброякісних захворювань молочних залоз і позаматкової вагітності. Необхідно з'ясувати, чи стосується це низькодозованих КОК.

Результати стандартних доклінічних досліджень токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності не вказують на існування будь-якого специфічного ризику для людського організму. Проте слід зауважити, що статеві стероїди можуть сприяти росту попередньо існуючих певних гормонозалежних тканин та пухлин.

Фармакокінетика.

Дієногест

Всмоктування.

Після перорального приймання дієногест швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці досягається упродовж 2,5 години після одноразового перорального приймання і становить 51 нг /мл. Біодоступність дієногесту комбінації з етинілестрадіолом становить приблизно 96 %.

Розподіл.

Дієногест зв'язується із сироватковим альбуміном та не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), або глобуліном, що зв'язує кортикоїди (ГЗК). Лише 10 % від загальної концентрації дієногесту у сироватці знаходяться у вигляді вільного стероїду, а 90 % неспецифічно зв'язані з альбуміном. Індуковане етинілестрадіолом підвищення рівня ГЗСС не впливає на зв'язування дієногесту з білками сироватки.

Метаболізм.

Дієногест повністю метаболізується переважно шляхом гідроксилювання та кон'югації з утворенням неактивних метаболітів. Ці метаболіти дуже швидко виводяться з плазми у такий спосіб, що в плазмі не спостерігається жодного активного метаболіту, а лише дієногест у незміненому вигляді. Загальний кліренс становить приблизно 3,6 л/год після одноразового застосування.

Виведення з організму.

Рівень дієногесту в сироватці знижується з періодом напіввиведення, що дорівнює 8,5 - 10,8 години. Лише незначна кількість дієногесту екскретується нирками у незмінному вигляді. Метаболіти виводяться із сечею та жовчю у співвідношенні приблизно 3:1. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно 14,4 години.

Стан рівноваги.

Фармакокінетика дієногесту не залежить від рівня ГЗСС. При щоденному прийманні концентрація речовини у сироватці зростає в 1,5 раза, досягаючи рівноважного стану через 4 дні застосування.

Етинілестрадіол

Адсорбція

При пероральному прийманні етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці становить приблизно 67 пкг/мл і досягається упродовж 1,5 - 4 годин.

Розподіл

Етинілестрадіол міцно, проте не специфічно зв'язується із сироватковим альбуміном (приблизно 98 %) та індукує збільшення сироваткових концентрацій ГЗСС.

Метаболізм

Етинілестрадіол метаболізується головним чином шляхом ароматичного гідроксилювання, проте додатково утворюється велика кількість гідроксильованих і метильованих метаболітів, серед яких існують як вільні метаболіти, так і як кон'югати з глюкуронідами і сульфатами. Кліренс становить 2,3-7 мл/хв/кг.

Виведення з організму

Рівень етинілестрадіолу в сироватці знижується двофазно з періодами напіввиведення приблизно 1 годину і 10–20 годин, відповідно. Етинілестрадіол не виводиться з організму у незмінному вигляді, його метаболіти виводяться з сечею і жовчю у співвідношенні 4:6. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно один день.

Стан рівноваги

Стан рівноваги досягається протягом другої половини циклу застосування, коли концентрація етинілестрадіолу в сироватці приблизно вдвічі вища порівняно з одноразовим прийманням.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: блискучі таблетки білого кольору.

Термін придатності.

3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

Блістер з календарною шкалою з 21 таблеткою, вкритою оболонкою; по 1 або 3 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Байєр Ваймар ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина

Місце знаходження.

Доберайнерштрассе, 20, 99427, Ваймар, Німеччина.